




Kontinuierliches Verfahren zur Herstellung von morphologisch einheitlichen Mikro- und Nanopartikeln mittels Mikromischer sowie nach diesem Verfahren hergestellte Partikel

Patent number: DE19925184
Publication date: 2000-11-30
Inventor: HILDEBRAND GESINE (DE); TACK JOHANNES (DE);
HARNISCH STEPHAN (DE)
Applicant: SCHERING AG (DE)
Classification:
- **international:** B01J13/04; A61K9/50; B01F3/00; A61K49/00
- **european:** A61K9/16P2; A61K9/16P4; A61K9/51; B01F5/06B3C;
B01F13/00M; B01J13/04
Application number: DE19991025184 19990526
Priority number(s): DE19991025184 19990526

Also published as:

 WO0072955 (A1)
 EP1180062 (A1)
 EP1180062 (B1)

[Report a data error here](#)

Abstract of DE19925184

The invention relates to a novel continuous method for producing morphologically uniform micro or nanoparticles using a micromixer, to the use of this method for encapsulating active substances and to the particles produced with this method.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 25 184 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 199 25 184.3
㉑ Anmeldetag: 26. 5. 1999
㉒ Offenlegungstag: 30. 11. 2000

㉓ Int. Cl.⁷:
B 01 J 13/04
A 61 K 9/50
B 01 F 3/00
A 61 K 49/00

DE 199 25 184 A 1

㉔ Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

㉕ Erfinder:
Hildebrand, Gesine, Dr., 10555 Berlin, DE; Tack,
Johannes, Dr., 13595 Berlin, DE; Harnisch, Stephan,
Dr., 10717 Berlin, DE

㉖ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:

| | |
|----|--------------|
| US | 56 54 008 |
| EP | 09 16 395 A2 |
| WO | 96 11 055 A1 |

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉗ Kontinuierliches Verfahren zur Herstellung von morphologisch einheitlichen Mikro- und Nanopartikeln mittels Mikromischer sowie nach diesem Verfahren hergestellte Partikel

㉘ Die Erfindung betrifft ein kontinuierliches Verfahren zur Herstellung von morphologisch einheitlichen Mikro- oder Nanopartikeln mittels eines Mikromischers, die Verwendung dieses Verfahrens zur Verkapselung von Wirkstoffen, sowie die mit dem Verfahren hergestellten Partikel.

DE 199 25 184 A 1

Die Erfindung betrifft ein kontinuierliches Verfahren zur Herstellung von morphologisch einheitlichen Mikro- und Nanopartikeln mittels Mikromischer, die Verkapselung von Wirkstoffen mit diesem Verfahren, sowie nach diesem Verfahren hergestellte Partikel.

Der Anmeldung liegen folgenden Begriffsbestimmungen zugrunde:

Nanopartikel: Partikel mit einer Teilchengröße von 1–1000 nm:

Mikropartikel: Partikel mit einer Teilchengröße von 1 µm - 1000 µm. Partikel: Mikro- oder Nanopartikel unabhängig von der Verteilung der partikelbildenden Substanz im Partikel.

Kapseln: besondere Form eines Partikels, dadurch gekennzeichnet, daß die partikelbildende Substanz als hüllenbildende Kapselwand vorliegt.

Partikelbildende Substanz: Wandbildner bzw. Einbettungsmaterial von Partikeln oder reiner Wirkstoff.

Koazervation: Überführung eines gelösten Polymers in eine polymerreiche, noch lösungsmittelhaltige Phase mittels Desolvation. Die einfache Koazervation kann durch Aussalzen, Temperaturänderung, pH-Änderung oder Lösungsmittelzusatz bewirkt werden. Bei einer komplexen Koazervation wird die Desolvation durch entgegengesetzt geladene Ionen oder Polymere ausgelöst. Mikroverkapselung: Verkapselung eines Wirkstoffes in ein Partikel.

Lösungsmittelentzug: Entfernung von organischen Lösungsmitteln durch Verdampfung und/oder Extraktion.

Innere Phase: I, disperse, dispergierte Phase.

Äußere Phase: A, Dispersionsmittel.

Natürliche Substanzen: Substanzen natürlichen Ursprungs, sowie naturidentische und naturanaloge Substanzen.

Mikromischer: Mischer, in dem mindestens zwei fluide Medien an mindestens einer Grenzfläche in Form von Flüssigkeitslamellen kleiner 1000 µm innig in Kontakt gebracht werden.

Statischer Mischer: kontinuierlich betreibbare Mischer ohne bewegliche Einbauten.

Die bekannten Verfahren zur Herstellung von Mikro- oder Nanopartikeln können wie folgt eingeteilt werden:

1. Phasentrennverfahren-Koazervation
 - einfach
 - komplex
2. mechanisch-physikalische Verfahren
 - Sprühverfahren
 - Zentrifugalverfahren
 - hot-emulsion-Verfahren
3. Polymerisationsverfahren
 - Emulsionspolymerisation (Polymerisation innerhalb disperser Phase)
 - Grenzflächenpolymerisation (Polymerisation an Grenzfläche disperse Phase/Dispersionsmittel)
4. Verfahren über Polymerdispersionen
 - Hitzedenaturierung
 - Desolvation
 - Lösungsmittelverdampfung (solvent evaporation)

Alle Verfahren werden diskontinuierlich betrieben und eignen sich zur Mikroverkapselung von Wirkstoffen in eine bioabbaubare synthetische Polymermatrix bzw. Copolymermatrix und/oder in natürliche Substanzen.

Aus der Literatur bekannte synthetische Polymere für diesen Zweck sind Polyamide, Polyanhydride, Polyester, Polyorthoester, Polyacetate, Polylactone, Polyorthocarbonate

u. a. Vor allem haben bisher Polylactid und Polylactid-co-glycolid-Polymere Anwendung gefunden.

Als natürliche Substanzen zur Mikroverkapselung eignen sich zum Beispiel Fette und Proteine wie Gelatine und Albumin, sowie Polysaccharide und deren Derivate wie z. B. Stärke und Cellulose und deren Derivate, Alginate und Chitosan.

So sind z. B. aus US 4.675.189 (Syntex Inc.), US 4.835.139 (Debiopharm S.A.) und EP 302 582 B1 (Southern Research Inst.) pharmazeutische Zusammensetzungen wasserlöslicher Peptide und Proteine bekannt, die auf der Basis der Koazervation hergestellt wurden.

Die Nachteile dieses Verfahrens bestehen neben der Verwendung toxikologisch problematischer Mittel wie Dichlormethan, Heptan und Silikonöl auch darin, daß die verschiedenen durchzuführenden Verfahrensschritte nur einen diskontinuierlichen Betrieb zulassen.

Ein in EP-A 315875 (Hoechst AG) beschriebenes Verfahren zur Herstellung bioabbaubarer Mikropartikel von wasserlöslichen Peptiden und Proteinen basiert auf dem Sprühtrocknungsverfahren, bei dem eine wäßrige Peptid- oder Proteinlösung in einer organischen Polymerlösung emulgiert und diese Emulsion sprühetrocknet wird. Auch dieses Verfahren ist nur diskontinuierlich durchführbar.

Nach dem "Solvent - Evaporation - Verfahren" hergestellte Mikropartikel sind in zwei kanadischen Patentanmeldungen CA 2.100.925 (Rhone-Merieux) und CA 2.099.941 (Tanabe Seiyaku Co.) beschrieben.

Üblicherweise wird bei dieser Methode der Wirkstoff in einer organischen Polymerlösung gelöst, suspendiert oder direkt bzw. als wäßrige Lösung emulgiert. Nach Zugabe dieser Polymer/Wirkstoffdispersion zu einer zweiten wäßrigen Phase mit einer grenzflächenaktiven Substanz wird das Polymerlösungsmittel verdampft.

Diese Methode ist sehr variabel und es werden normalerweise O/W, aber auch W/O oder komplexe W/O/W-Emulsionen hergestellt (Müller/Hildebrand: Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen, Wiss. Verlagsgesellschaft, 2. Aufl., S. 243–258, 1998)

Essentieller Nachteil dieser Verfahren ist auch hier, daß es sich um diskontinuierliche Verfahren handelt. Im Labormaßstab erfolgt die Produktion z. B. im Becherglas, bei industrieller Herstellung bleibt die Produktionsweise erhalten, da lediglich das Ansatzgefäß vergrößert wird.

Herstellparameter wie z. B. die Dispergierzeit sind nicht direkt vom Labor- auf den Technikumsmaßstab übertragbar. Diese Unterschiede führen zu Schwierigkeiten beim Scaling-up. Aufgrund eines großen Mischvolumens entstehen mit Großmischern während der Dispergierung im Medium stark unterschiedlich durchmischte Bereiche. Die Dispergierung ist inhomogen und es resultieren uneinheitliche Produkte.

In der EP 0167825 wird die Dispergierung z. B. mit hochtourigen Mischern wie Rotor-Stator-Systemen beschrieben. Nachteilig ist, daß uneinheitlich verteilte Leistungsdichten im Dispergiermedium auftreten und die Partikel dadurch uneinheitlich werden.

Die US-Patentschrift 5,188,837 beschreibt beispielsweise die Dispergierung durch Beschallung mittels Ultraschallstäben. Die Produkte sind aber oft mit Metall kontaminiert (z. B. mit Titan des Ultraschallstabes). Zusätzlich ist die Leistungsdichte sowohl um den Rührer als auch um den Kopf des Ultraschallstabes inhomogen, was zu Polydispersität der Partikel führt (Weyhers, H., Dissertationsschrift, Freie Universität Berlin, 1995).

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Dispergierung mittels Hochdruckhomogenisation. Es können zwar in der Regel einheitliche Partikel hergestellt werden, doch die un-

ter hohen Drücken auftretende Erosion am Kavitationsspalt kontaminiert das Produkt mit Metallionen. Zusätzlich können die bei Hochdruckhomogenisatoren auftretenden Temperaturspitzen empfindliche Wirkstoffe zersetzen. Die hohe Scherbelastung aufgrund des hohen Druckes (100–2000 bar) kann die Zersetzung von Makromolekülen (z. B. Albumin) zur Folge haben.

Eine Verbesserung der W/O/W-Technik wird in der Patentanmeldung WO97/19676 (24.11.95) beansprucht, indem beim Dispergierprozeß ein zusätzlicher Phaseninversionsprozeß induziert wird. Eine W/O Emulsion wird durch Rühren hergestellt, wobei die Wasserphase den Wirkstoff enthält. Bei weiterem Zusatz wirkstofffreier Wasserphase erfolgt eine Phaseninversion zum W/O/W System, das unter Rühren konventionell weiterverarbeitet wird. Da immer noch zwei Dispergierprozesse involviert sind, bleiben die oben beschriebenen Probleme bestehen. Hinzu kommt jedoch noch, daß der Phaseninversionsprozeß zusätzlich noch kontrolliert werden muß.

Weiterhin werden Verfahren beschrieben, bei denen die Partikelmatrix in flüssiger Form in einer äußeren nicht mischbaren Phase direkt verteilt wird. Beispiele sind die Herstellung fester Lipidnanopartikel durch Rotor-Stator-Systeme, durch Ultraschallung oder durch Homogenisation (EP 0605497; Siekmann et al. Pharm. Pharmacol. Lett., 1 (1992)123–126).

Weiterhin werden Arzneiformen beschrieben, in denen die partikelbildende Substanz reiner Wirkstoff ist. Die Herstellung von Partikeln aus reinen Wirkstoffen kann auch durch Hochdruckhomogenisation erfolgen (German patent application no. 4440337.2). Generell gelten die oben beschriebenen Nachteile. Eine weitere Herstellmöglichkeit besteht in der Mahlung der Partikel (z. B. durch Perlmühlen wie bei NanoCrystals). Das Produkt ist aber durch den Abrieb der Mahlkugeln belastet (Buchmann et al., 42nd Congress APV, 124, Mainz, Germany 1996).

Ein Ansatz zur kontinuierlichen Herstellung von Mikropartikeln ist die Verwendung einer handelsüblichen Rotor-Stator-Durchflußzelle wie z. B. von Janke und Kunkel (Ika Labortechnik, Staufen, Deutschland) oder Silverson (Silverson Machined Limited, Chesham, United Kingdom). Letztere wird z. B. in der PCT-Anmeldung WO 98135654 beschrieben. Die oben diskutierten Rotor-Stator-Probleme bleiben erhalten. Speziell für die aseptische Produktion ergeben sich zusätzlich Probleme bzgl. Keimfreiheit, da die bei diesen Rotoren erforderlichen Dichtungen anfällig für Keimbesatz sind.

Die Schwierigkeit der Realisierung eines geeigneten großtechnischen Verfahrens zur Herstellung von Nanopartikeln wird auch dadurch belegt, daß bisher trotz mehr als 30 Jahren intensiver Forschung die Arzneiform Nanopartikel auf dem Markt nicht existiert. Neben technischen Problemen (Realisierung eines kontinuierlichen Prozesses, Kosten des Prozesses) kommt noch die oft fehlende Qualifizierungsfähigkeit der Anlagen dazu.

Zusammenfassend ergeben sich folgende Nachteile des Standes der Technik:

1. diskontinuierliche Produktionstechnik
2. Unterschiede in Produktionsbedingungen von Labor- und Technikumsmaßstab, dadurch Schwierigkeiten beim Scaling-up
3. inhomogene Mischbedingungen im Großansatz
4. uneinheitliche Produkte
5. Kontrollierbarkeit des Prozesses
6. Produktbelastung durch Produktionsprozeß (Kontamination)
7. Wirkstoffzersetzung

8. Kosten des Prozesses

9. Qualifizierungs- und Validierungsfähigkeit des Prozesses bzw. der Anlage.

5 Aufgabe der Erfindung ist es, ein kontinuierliches Verfahren zur Herstellung morphologisch einheitlicher, nicht agglomerierender Mikro- und Nanopartikel ohne Verwendung von organischen Lösungsmitteln oder unter Verwendung von toxikologisch unbedenklichen Lösungsmitteln zu erhalten, das zur Mikroverkapselung von Wirkstoffen geeignet ist und das eine problemlose Überführung von einem Laborauf einen Produktionsmaßstab ("Scaling-up") zuläßt. Weiterhin sollten die Herstellbedingungen keine Produktbelastung und Wirkstoffzersetzung zur Folge haben.

10 Die Aufgabe der Erfindung wird überraschend einfach mittels eines Mikromischers (Abb. 1 bis 4) gelöst. Die erfindungsgemäß verwendeten Mikromischer basieren dabei auf einem einfachen, aber vielseitigen Multilamellar-Prinzip. Die Flüssigkeiten werden durch eine Lamellenschicht gepreßt, wobei sich die Schichtdicke der austretenden Flüssigkeit im Mikrometerbereich befindet.

20 Das zentrale Element eines solchen Mikromischers ist eine Mischkammer mit einer ineinandergreifenden Mikrokanalanordnung. Die Wände der Mikrokanäle können unterschiedlich ausgeformt sein. Beispielsweise können die Wände gerade, zickzackförmig oder wellenförmig sein (Abb. 5). Die Mischkammer kann beispielsweise mittels einer Kombination aus Lithographie, Galvanoformung und Abformung (LIGA) hergestellt werden. Die Mikrokanalweite ist variabel und liegt zwischen 1–1000 µm, bevorzugt zwischen 1 und 500 µm und besonders bevorzugt zwischen 2 und 100 µm.

Die zu mischenden Flüssigkeiten werden drucklos oder bei Flüssigkeitsdrücken bis zu ca. 30 bar über Einlaßbohrungen dem Multikanalsystem zugeführt. Dies kann im z. B. im Gegenfluß, Gleichfluß oder auch coaxial erfolgen. Dabei kommt es zur periodischen Überlappung der Flüssigkeitsschichten. Das Mischprodukt wird dabei nicht über die gesamte Oberfläche der Mischkammer abgezogen, sondern senkrecht oder parallel zur Flußrichtung über einen Auslaßkanal, der die völlige Durchdringung innerhalb einer definierten Kontaktzone erzwingt.

Mit diesem Mikromischer lassen sich überraschenderweise kontinuierlich Mikropartikel herstellen. Zusätzlich zeichnen sich die mit dem Verfahren gewonnenen Partikel überraschenderweise durch eine einheitliche Partikelgröße aus.

In der vorliegenden Erfindung wird durch den Einsatz von Mikromischern der Mischraum vom Maßstab von mehreren 100 Litern (z. B. Beco-Mix Mischer) auf ein Volumen von maximal wenigen cm³, in der Regel unter 1 cm³, mit einer Grundfläche von in der Regel weniger als 3 cm² reduziert. Es resultiert eine niedrige Leistungsdichte und die Produktbelastung wird minimiert.

55 Bei üblichen Flüssigkeitsdrücken von 1–2 bar können Durchflußvolumina von 1–1,5 L pro Stunde erreicht werden. Es können aber auch Drücke bis zu ca. 30 bar zum Pumpen der Flüssigkeiten durch die Spalten des Mixers eingesetzt werden, bei geeigneter Konstruktion der Mischer auch höhere Drücke. Somit können die Durchflußvolumina entsprechend erhöht werden, daß heißt pro Stunde können mit einem Mischer weit mehr als 10 L Produkt erzeugt werden.

65 Durch Variation der Mikrokanalbreite und der Auslaßkanalbreite kann die Mischeinheit auf viele verschiedene Herstellungsparameter wie Flußrate, Druck und Flüssigkeitseigenschaften wie Viskosität angepaßt werden. Damit können Partikelgröße und -verteilung der hergestellten Mikroparti-

kel in weiten Grenzen beeinflusst und kontrolliert werden.

Vorteil der Erfindung ist, daß ein Scaling-up ohne Veränderung der Herstellbedingungen erfolgen kann, das heißt die Produktqualität bleibt unverändert. Durch einen parallelen Einsatz von Mikromischern läßt sich der Volumenstrom und damit der Durchsatz auf einfache Weise erhöhen. Alternativ können auch mehrere vorgefertigte Mischer-Arrays (bestehend aus z. B. 10 Einzelmischern) verwendet werden. Ein Scaling-up vom Labor- auf einen Produktionsmaßstab läßt sich somit einfach durch die Erhöhung der Mikromischeranzahl erreichen (numbering-up).

Die Zufuhr der Phasen erfolgt jeweils aus einem gemeinsamen Vorratsbehälter für sämtliche Mischer. Die Durchmesser der Zufuhrleitungen sind so geregelt, daß bei jedem Mischer identische Druckverhältnisse und Strömungsgeschwindigkeiten herrschen. Selbst bei einem niedrigen Druck von 1–2 bar ergeben sich in einem Mischer-Array ca. 5 L Produkt pro Stunde, das heißt bereits bei Kombination von nur 10 Arrays entsteht ein Durchsatz von 50 L Partikeldispersion pro Stunde.

Die Erfindung eignet sich hervorragend zur aseptischen Produktion von Partikeln. Es können Mikromischer aus Metall eingesetzt werden (z. B. Stahl, Silber), die autoklaviert und sogar mit Hitze sterilisiert werden können. Die zugeführten Phasen können problemlos steril filtriert werden. Selbst bei geschmolzenen Lipiden ist Sterilfiltration unter Druck problemlos möglich. Bei der aseptischen Produktion werden die Förderpumpen vor die Sterilfilter geschaltet. Produktion im Mischer erfolgt dann unter aseptischen Bedingungen im Laminar-Air-Flow. Speziell der Einsatz von Silber-Mikromischern ist hier empfehlenswert, da zusätzlich noch der oligodynamische Effekt (List: Arzneiformenlehre, Wiss. Verlagsgesellschaft, 3. Aufl., S. 445, 1982) zum Tragen kommt.

Es sind die meisten zur Zeit noch diskontinuierlich betriebenen Verfahren auch mit einem Mikromischer auf den kontinuierlichen Betrieb umstellbar.

Die Mikropartikelbildung kann dabei direkt in der Kontaktzone oder zeitlich verzögert auftreten. Die Mikro- bzw. Nanopartikelsuspension wird über den Auslaß abgezogen und kann gegebenenfalls weiter aufgearbeitet werden.

Die Verkapselung eines Wirkstoffes kann je nach dessen Löslichkeit in einfacher Weise erfolgen. Der Wirkstoff wird einfach, direkt oder gelöst in einem geeigneten Medium, in der partikelbildenden flüssigen Phase gelöst, suspendiert oder emulgiert.

Ist es erforderlich, den Wirkstoff oder eine Wirkstofflösung zu emulgieren, kann dies zweckmäßigerweise in einem vorgeschalteten Mischer, vorzugsweise Mikromischer oder durch eine zusätzliche Einlaßbohrung bewerkstelligt werden.

Ist die Herstellung einer organischen Lösung der partikelbildenden Substanz nicht vermeidbar, kann es erforderlich werden, die gewonnene Mikropartikeldispersion nachzuprozessieren. Im einfachsten Fall läßt sich das Restlösungsmittel mittels einer cross-flow-Filtration oder eines Dünnschichtverdampfers (z. B. Sambay) im kontinuierlichen Betrieb entfernen. Dünnschichtverdampfung und cross-flow-Filtration eignen sich zudem zur Entfernung von unverkapseltem Wirkstoff und/oder des/der Tenside.

Über die Einlaßbohrungen werden dem Mikromischer die partikelbildende flüssige Phase und das Dispersionsmedium zugeführt.

Die partikelbildende flüssige Phase kann sein:

1. die wäßrige Lösung einer partikelbildenden Substanz (z. B. Gelatinelösung, Wirkstofflösung)
2. eine organische Lösung einer partikelbildenden

Substanz (z. B. PLGA in Ethylacetat, Wirkstofflösung)

3. eine geschmolzene (z. B. Fett, Wirkstoff, Polymer) partikelbildende Substanz

5 Der partikelbildenden flüssigen Phase können ggf. Tenside, Viskositäts-erhöher oder andere Stabilisatoren zugesetzt werden.

Das Dispersionsmedium kann sein:

- 10 1. Wasser oder eine wäßrige Lösung
2. eine hydrophile Flüssigkeit (z. B. Glycerol)
3. eine organische Lösung
4. ölige Flüssigkeit (z. B. mittelkettige Triglyceride, Rizinusöl, Erdnußöl)
- 15 5. ein- oder mehrphasige Mischungen aus den Medien 1 bis 4

Dem Dispersionsmittel können die Koazervation auslösende oder löslichkeitsvermindernde Substanzen, Tenside und/oder Viskositäts-erhöher zugesetzt werden.

20

Die Mikropartikel- oder Nanopartikelbildung erfolgt je nach partikelbildender flüssiger Phase durch Erstarrung, Verfestigung durch Lösungsmittelentzug und/ oder Koazervation.

25 Im folgenden werden die verschiedenen möglichen Verfahrensvarianten näher beschrieben:

Verfahrensvariante I: Zur Herstellung von Polymerpartikeln oder Partikeln aus Makromolekülen wird das Polymer oder das Makromolekül in einer organischen Phase gelöst und diese dann als innere Phase einer mit ihr nicht mischbaren äußeren Phase mittels Mikromischer dispergiert. Zur Stabilisierung der erhaltenen Dispersion können den Phasen Tenside oder andere Stabilisatoren zugesetzt sein. Die Entfernung des Lösungsmittels erfolgt durch kontinuierliche Evaporation über einen Dünnschichtverdampfer (z. B. Sambay) oder durch cross-flow-Filtration. Zur Verfestigung der Partikel kann eine separate Entfernung des Lösungsmittels entfallen, wenn das Lösungsmittel eine ausreichend hohe Löslichkeit in Wasser besitzt. Die Partikel können in diesem Fall durch konventionelle Trennmethode wie Filtration, Sedimentation oder Zentrifugation abgetrennt werden.

40

Verfahrensvariante II: Alternativ zur Entfernung eines Lösungsmittels können die Partikel auch durch Koazervation hergestellt werden. Die Koazervation kann durch entgegengesetzt geladene Ionen erfolgen (z. B. durch CaCl_2 bei Alginaten). Man verfährt in diesem Fall in der Weise, daß in dem Mikromischer eine partikelbildende Phase einer koazervierbaren Substanz in einer Phase dispergiert wird, die eine die Koazervation auslösende Substanz enthält. Die Koazervation kann auch durch physikalische Maßnahmen wie die Erhöhung der Temperatur (z. B. Hitzedenaturierung von Proteinen) ausgelöst werden.

50

Verfahrensvariante III: Partikel können auch ohne Lösungsmittel hergestellt werden, wenn die Partikelmatrix durch Erwärmen in den flüssigen Aggregatzustand überführt werden kann (z. B. bei Raumtemperatur feste Lipide, Wachse oder Polymere). Man verfährt in diesem Fall in der Weise, daß in dem Mikromischer eine geschmolzene Partikelmatrix in einem geeigneten Dispersionsmedium bei erhöhter Temperatur dispergiert wird. In dem Dispersionsmedium können gegebenenfalls noch Tenside gelöst sein.

60

Verfahrensvariante IV: Zur Herstellung von Kapseln kann z. B. ein flüssiger Kapselinhalt (Öl oder flüssiges Lipid) im Mikromischer in einer äußeren Phase dispergiert werden, die das Wandmaterial gelöst enthält (z. B. Gelatine in Wasser). Die hergestellte Dispersion wird direkt in eine Fällungslösung geleitet (z. B. 5% NaCl -Lösung). Das Wandmaterial (z. B. Gelatine) fällt aus und zieht sich im Rahmen

65

des Phasenseparationsprozesses auf den Kapselinhalt auf.
Verfahrensvariante V: Zur Herstellung von Kapseln nach dem $W_1/O/W_2$ -Prinzip werden zwei Mikromischer oder ein statischer Mischer und ein Mikromischer hintereinandergeschaltet. Im ersten Mischer wird die W_1 Phase im organischen Lösungsmittel dispergiert, das das Matrixmaterial in gelöster Form enthält (z. B. PLA in Ethylacetat). Im nachgeschalteten Mischer wird dann die W_1/O Emulsion in der wäßrigen Phase W_2 dispergiert. Es entsteht ein $W_1/O/W_2$ -System, das wie unter Variante I getrocknet werden kann.
Verfahrensvariante VI: Zur Herstellung von Partikeln aus reinem Wirkstoff wird der Wirkstoff geschmolzen und analog zu Variante III verfahren

Verfahrensvariante VII: Zur Herstellung von Partikeln aus reinem Wirkstoff kann der Wirkstoff auch in einem Lösungsmittel gelöst werden, das als innere Phase zusammen mit einem Dispersionsmittel dem Mikromischer zugeführt wird. Die Präzipitation der Partikel wird durch Entfernen des Lösungsmittels analog Variante I erreicht.

Verfahrensvariante VIII: Zur Herstellung von Partikeln aus koazervierbaren Substanzen (z. B. Alginate) kann auch so verfahren werden, daß sich die Koazervation auslösende Substanz erst während der Herstellung bildet (z. B. Essigsäure aus Acetanhydrid durch Hydrolyse). Diese Substanz kann dabei direkt die Koazervation selbst auslösen oder die Bildung der koazervierbaren Substanz induzieren (z. B. Freisetzung von Calcium-Ionen aus einem Komplex).

Als partikelbildende Substanz können bioabbaubare, synthetische und/oder natürliche Substanzen eingesetzt werden. Die Partikel können auch aus reinem Wirkstoff bestehen. Die partikelbildende Substanz kann vorgefertigt sein oder während der Herstellung z. B. durch Koazervation entstehen.

Als bioabbaubare synthetische Polymere sind bevorzugt Polyester von Hydroxycarbonsäuren, die in dem erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden können:

Polyglycolide (PGA) und Copolymere von Glycoliden wie Glycolid/Lactid

Copolymere (PGA/PLLA = PLGA) oder Glycolid/Trimethylencarbonat

Copolymere (PGA/TMC); L-Polylactide (PLA) und Stereocopolymere von Polylactiden wie Poly-L-Lactid (PLLA), Poly-DL-Lactid Copolymere und L-Lactid /DL-Lactid Copolymere; Copolymere von PLA wie Lactid/Tetramethylglycolid

Copolymere, Lactid/ δ -Valerolacton Copolymer und Lactid/ ϵ -Caprolacton

Copolymer, Poly- β -hydroxybutyrat (PHBA), PHBA/ β -Hydroxyvalerat Copolymere (PHBA/HVA), Poly- β -hydroxypropionat (PHPA), Poly-p-dioxanon (PDS), Poly- δ -valerolacton, hydrophobisierte Polysaccharide, -Hyaluronsäure, -Dextrane oder hydrophobisiertes Amylopektin und Poly- ϵ -caprolacton.

Als Blockcopolymere von Polyestern von Hydroxycarbonsäuren und linear- oder Star-Polyethylenglykol (PEG) können in dem erfindungsgemäßen Verfahren die nachfolgend genannten Anwendung finden:

AB-Blockcopolymere aus PLA oder PLGA und PEG, ABA-Triblock-Copolymere aus PLA-PEG-PLA bzw. -PLGA, S(3)-PEG-PLA bzw. -PLGA Blockcopolymere und S(4)-PEG-PLA bzw. -PLGA Blockcopolymere.

Bevorzugt sind gemäß der Erfindung PLGA-Polymere mit einem Lactid/Glycolidverhältnis von 50 : 50, 75 : 25, 85 : 15 oder dazwischen liegende Mischungen. Die verwendeten Molekulargewichte liegen zwischen 1000 und 300000 Dalton. Es können auch Mischungen verschiedener Molekulargewichte vorliegen. Bevorzugt sind Molekulargewichte zwischen 20000 und 200000 Dalton.

Beispiele für diese bevorzugten Polymere sind Resomer® RG-505 insbesondere Resomer® RG-756 oder Resomer® RG-858.

Bevorzugte erfindungsgemäße natürliche Substanzen sind Fette (Lipide und Lipide), natürliche und künstliche Mono-, Di- und Triglyceride, natürliche und künstliche Wachse, Kohlenwasserstoffe, Fettalkohole und ihre Ester und Ether, Lipidpeptide, Proteine und Zuckerderivate oder deren Gemische wie z. B.:

Glycerintrilaurat, -myristat, -palmitat, -stearat, -behenat, Glycerintrioleat, Glycerolmonopalmitostearat, Cetylpalmitat, Kokosfett, Stearylalkohol-, Glycol-, Butandiol- und Glycerolester folgender Fettsäuren:

Ameisen-, Essig-, Propion-, Butter-, Valerian-, Capron-, Önanth-, Capryl-, Pelargon-, Caprin-, Undecan-, Laurin-, Tridecan-, Myristin-, Pentadecan-, Palmitin-, Margaritin-, Stearin-, Nonadecan-, Arachin-, Behen-, Lignocerin-, Cerotin-, Melissin-, Isobutter-, Isovalerian-, Tuberculostearin-, Acryl-, Croton-, Palmitolein-, Öl-, Eruca-, Sorbin-, Linol-, Linolen-, Elaeostearin-, Arachidon-, Clupanodon- und/oder Docosahexaensäure, Hartparaffin, Oleylalkohol, Stearylalkohol, Cetylalkohol, gebleichtes Wachs, Gelatine, Humanserumalbumin, Bovinserumalbumin, Natriumalginat, Chitosan, Cellulose, Methylcellulose, Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Pektin, Xanthan und Stärke oder deren Gemische.

Erfindungsgemäß bevorzugte halogenfreie Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische sind Ethanol, Isopropanol, Methanol, Alkylacetate wie Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl- oder Butylacetat, Alkylformiate wie Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl- oder Butylformiat, Triacetin, Triethylcitrat und/oder C_1 - C_4 -Alkylacetate z. B. Methyl- oder Ethylacetat, Ketone z. B. Aceton, Ethylmethylketon.

Besonders bevorzugt werden Methylacetat, Ethylacetat, Isopropylacetat und Propylformiat eingesetzt.

Im Sinne der Erfindung werden als oberflächenaktive Substanzen bevorzugt Substanzen aus der Pfofamere® Gruppe, Polyethylenglycol Alkylether, Sorbitanfettsäureester (Span®), ethoxylierte Sorbitanfettsäureester (Polysorbate, Tween®), Saccharoseester (Sistema®, the Netherlands, Ryoto sugar ester, Tokyo), Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, Fettalkoholpolyglycosid, CHAPS, CHAPSO, Decyl- β -D-Glycopyranosid, Decyl- β -D-Maltopyranosid, Dodecyl- β -D-Maltopyranosid, Natrium-oleat, Poloxamine® Gruppe, Polyethylenglykol, Polyvinylalkohol, polyoxyethylierte Fettsäureether (Brij®), Triton X-100, Lecithine oder Lecithinderivate, Cholesterin und Cholesterinderivate, Cholate, Phospholipide oder deren Gemische.

Bevorzugt finden Phospholipide, Polyvinylalkohol, Brij®, Poloxamere®, Poloxamine®, Tween® und Saccharoseester oder deren Gemische Anwendung.

Weiterhin ist die Verwendung viskositätserhöhender Substanzen zur Stabilisierung der inneren und äußeren Phase möglich.

Es können beispielsweise Celluloseether und -ester wie Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose, Polyvinylsterivate wie Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon oder Polyvinylacetat, Polyacrylsäure (z. B. Carbopol) und deren Derivate sowie Xanthane oder Pektine und deren Gemische eingesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung sind auch morphologisch einheitliche Mikro- bzw. Nanopartikelpartikel, die nach dem genannten Verfahren hergestellt werden. Die Partikelgrößenverteilungen sind sehr eng.

Anschließend wird die Erfindung an Ausführungsbeispielen näher erläutert, ohne sie darauf einzuschränken.

Herstellung von PLA-Mikropartikeln

2,0 g Resomer RG 858 wurden in 38,0 g Ethylacetat gelöst (innere Phase). 2,0 g Poloxamer 188 (Synperonic F68) wurden in 198,0 g destilliertem Wasser gelöst (äußere Phase). Die Lösungen wurden mittels HPLC Pumpen (Gynkotec) durch einen Mikromischer (Institut für Mikrotechnik, Mainz (IMM), Deutschland) gepumpt. Die Mikrokanalbreite betrug 40 µm. Das Phasenvolumenverhältnis betrug I : A = 1 : 8. Die Partikelgrößenbestimmung mittels Laserdiffraktometrie (LS 130, Coulter Electronics, USA) der frisch dispergierten Partikel ergab einen mittleren Volumendurchmesser D_{50} von 3,0 µm, 98% der Partikel lagen zwischen 0,5 µm und 11,1 µm. Der mittlere Durchmesser D_{50} der Anzahlverteilung betrug 606 nm.

Die Vollständigkeit der Lösungsmittelentfernung kann dadurch gezeigt werden, daß auch eine Nachrocknung nicht mehr zu einer Abnahme der Partikelgröße führt. Die Größe der Partikel nach Dispergierung mit dem Mischer und nach Nachrocknung sind praktisch identisch (Abb. 6).

Beispiel 2

Herstellung von Partikeln aus Hartfett (Witepsol H5)

40,0 g Hartfett (Witepsol H5) wurden bei 70°C aufgeschmolzen (innere Phase). 2,0 g Poloxamer 188 (Synperonic F68) wurden in 198,0 g destilliertem Wasser gelöst (äußere Phase). Die äußere Phase wurde ebenfalls auf 70°C erhitzt. Die Lösungen wurden mittels HPLC Pumpen (Gynkotec) durch einen Mikromischer (IMM) gepumpt. Die Mikrokanalbreite betrug 40 µm. Das Phasenvolumenverhältnis betrug I : A = 1 : 7. Die Partikelgrößenbestimmung mittels Laserdiffraktometrie ergab einen mittleren Volumendurchmesser D_{50} von 2,4 µm, 98% der Partikel lagen zwischen 0,6 µm und 6,9 µm.

Beispiel 3

Gelatinekapseln

1,0 g Gelatine wurden in 39,0 g destilliertem Wasser bei 70°C gelöst (äußere Phase). 10 ml Maiskeimöl wurden auf 70°C erwärmt (innere Phase). Die Lösungen wurden mittels HPLC Pumpen durch einen Mikromischer (IMM) gepumpt. Die Mikrokanalbreite betrug 40 µm. Das Phasenvolumenverhältnis betrug I : A = 1 : 7. Die Partikelgrößenbestimmung mittels Laserdiffraktometrie ergab einen mittleren Volumendurchmesser D_{50} von 2,3 µm, 98% der Partikel lagen zwischen 0,4 µm und 9,1 µm.

Beispiel 4

Alginatepartikel, Einheitlichkeit der Partikel

0,5 g Natriumalginat und 0,25 g $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ wurden in 50,0 ml wäßriger 0,1 m EDTA-Lösung gelöst und mit destilliertem Wasser auf 160,0 ml ergänzt (innere Phase). 1,0 g Span 80 wurden in 175,0 g Propylacetat gelöst (äußere Phase). Als Vorlage diente eine Lösung von Acetanhydrid in Propylacetat. Die Lösungen wurden mittels HPLC Pumpen (Gynkotec) durch einen Mikromischer (Institut für Mikrotechnik, Mainz, Deutschland) in die Vorlage gepumpt. Die Mikrokanalbreite betrug 40 µm. Das Phasenvolumenverhältnis betrug I : A = 1 : 3. Die einheitliche Größe der erhaltenen Mikropartikel zeigt das mikroskopische Bild in Abb.

7. Die Mikropartikel werden mittels Zentrifugation von der organischen Phase abgetrennt, in physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen und das Restlösungsmittel mittels cross-flow-Filtration entfernt.

Beispiel 5

Einheitlichkeit des Produktes nach Herstellung mit Mikromischer

PLA-Mikropartikel werden nach Beispiel 1 hergestellt. Zum Vergleich erfolgt die Herstellung mit einem hochtourigen Rührer Ultra-Turrax (Janke und Kunkel, Modell RW20 DZM) unter Verwendung des Rührwerkzeugs S 25 N-10G bei 24000 Umdrehungen pro Minute für 5 Minuten. Abb. 8 zeigt die mit beiden Methoden erhaltenen Partikelgrößenverteilungen. Die erfindungsgemäß hergestellten Partikel sind hinsichtlich der Einheitlichkeit den Partikeln, die mittels Ultra-Turrax hergestellt wurden, eindeutig überlegen.

Beispiel 6

Reproduzierbarkeit der Herstellmethode

Die Rezeptur von Beispiel 1 wurde sechsmal hergestellt und die Partikelgröße mittels Laserdiffraktometrie analysiert. Abb. 9 zeigt ein Overlay sämtlicher 6 Kurven, Tabelle 1 gibt die wichtigsten Durchmesser an.

Beispiel 7

Testosteron Mikropartikel

0,2 g Testosteron werden in 9,8 g Aceton (innere Phase) gelöst. 1,4 g Synperonic F68 in 68,6 g destilliertem Wasser gelöst (äußere Phase). Die Lösungen wurden mittels HPLC Pumpen durch einen Mikromischer (IMM) gepumpt. Die Mikrokanalbreite betrug 40 µm. Das Phasenvolumenverhältnis betrug I : A = 1 : 7. Die Partikelgrößenbestimmung mittels Laserdiffraktometrie ergab einen mittleren Volumendurchmesser D_{50} von 1,5 µm, 98% der Partikel lagen zwischen 0,1 µm und 2,7 µm.

Beispiel 8

Herstellung von methylenblauhaltigen PLGA Mikrokapseln

2,0 g Resomer RG 858 und 0,4 g Span 80 wurden in 38,0 g Ethylacetat gelöst (Phase O). 0,025 g Methylenblau wurden in 9,975 g destilliertem Wasser gelöst (Phase W1). Die Lösungen wurden mittels HPLC Pumpen (Gynkotec) durch einen Mikromischer (Institut für Mikrotechnik, Mainz, Deutschland) gepumpt. Die Mikrokanalbreite betrug 25 µm. Das Phasenvolumenverhältnis betrug W1 : O = 1 : 4. Die entstandene W/O-Emulsion wurde in einen zweiten Mikromischer mit einer Mikrokanalbreite von 40 µm geleitet. Als zweite Phase wurde eine wäßrige 4%ige Poloxamer 188 (Synperonic F68) Lösung hinzugegeben (Phase W2). Das Phasenvolumenverhältnis betrug (W1/O) : W2 = 1,5 : 8,5. Die resultierenden Kapseln zeigten einen mittleren Volumendurchmesser von D_{50} = 1,059 µm, 98% der Mikrokapseln lagen zwischen 0,13 µm und 5,14 µm.

Beispiel 9

Es wurden Mikropartikel analog Beispiel 1 hergestellt. Zusätzlich waren 0,2 g Ethinylestradiol in der organischen Phase gelöst.

Beispiel 10

Es wurden Mikropartikel analog Beispiel 1 hergestellt. Zusätzlich waren 0,2 g Estradiol in der organischen Phase gelöst.

Beispiel 11

Es wurden Mikropartikel analog Beispiel 1 hergestellt. Zusätzlich waren 0,2 g Testosteron in der organischen Phase gelöst.

Beispiel 12

Es wurden Mikropartikel analog Beispiel 1 hergestellt. Zusätzlich waren 0,2 g Gestoden in der organischen Phase gelöst.

Beispiel 13

Es wurden Mikropartikel analog Beispiel 1 hergestellt. Zusätzlich waren 0,2 g Levonorgestrel in der organischen Phase gelöst.

Patentansprüche

1. Kontinuierliches Verfahren zur Herstellung von morphologisch einheitlichen Mikro- oder Nanopartikeln aus bioabbaubaren synthetischen und/oder aus natürlichen Substanzen, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Herstellung mittels eines Mikromischers erfolgt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Mikromischer eine Mischkammer mit ineinandergreifenden Mikrokanälen enthält.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrokanäle eine Mikrokanalbreite von 1 bis 1000 µm aufweisen.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrokanäle eine Mikrokanalbreite von 1 bis 500 µm.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrokanäle eine Mikrokanalbreite von 2 bis 100 µm aufweisen.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Wände der Mikrokanäle wellenförmig, parallel oder zickzackförmig ausgestaltet sind.
7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischkammer eine LIGA-Mischkammer ist.
8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die partikelbildende flüssige Phase und das Dispersionsmedium dem Mikromischer im Gegenfluß, Gleichfluß oder koaxial zugeführt werden.
9. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die partikelbildende flüssige Phase eine wäßrige oder organische Lösung einer partikelbildenden Substanz oder eine geschmolzene partikelbildende Substanz ist, der ggf. Tenside, Viskositäts-erhöher oder andere Stabilisatoren zugesetzt werden.
10. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Dispersionsmedium Wasser, eine wäßrige Lösung, eine hydrophile Flüssigkeit, eine organische Lösung oder eine ölige Flüssigkeit ist, der ggf. eine die Koazervation auslösende und/oder Löslichkeitsvermindernde Substanz, Tenside und/oder Viskositäts-erhöher zugesetzt werden.
11. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Dispersionsmedium eine ein-

oder mehrphasige Mischung aus mindestens zwei Dispersionsmedien ist.

12. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die partikelbildende flüssige Phase und das Dispersionsmedium dem Mikromischer drucklos oder bei Flüssigkeitsdrücken von bis zu ca. 30 bar zugeführt werden.

13. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Mischprodukt senkrecht oder parallel zur Flußrichtung gewonnen wird.

14. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Mischprodukt über einen Auslaßkanal gewonnen wird.

15. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß das Verfahren zur Verkapselung von Wirkstoffen verwendet wird.

16. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffpartikeln verwendet wird.

17. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß der zu verkapselnde Wirkstoff, direkt oder gelöst in einem geeigneten Medium, in der partikelbildenden flüssigen Phase gelöst, suspendiert oder emulgiert wird.

18. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Emulgierung eines Wirkstoffes oder einer Wirkstofflösung in die flüssige partikelbildende Phase durch einen vorgeschalteten Mischer, vorzugsweise Mikromischer erfolgt.

19. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß der oder die Wirkstoffe oder die Wirkstofflösung durch eine weitere Einlaßbohrung dem Mikromischer zugeführt wird und die Vermischung im Mikromischer erfolgt.

20. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß als halogenfreie Lösungsmittel Ethanol, Isopropanol, Methanol, Alkylacetate wie Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl- oder Butylacetat, Alkylformiate wie Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl- oder Butylformiat, Triacetin, Triethylcitrat und/oder C₁-C₄-Alkylacetate z. B. Methyl- oder Ethyllactat, Ketone z. B. Aceton, Ethylmethylketon verwendet werden.

21. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß als halogenfreie Lösungsmittel Methylacetat, Ethylacetat, Isopropylacetat und Propylformiat verwendet werden.

22. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß als bioabbaubare synthetische vorgefertigte Polymere Polyester von Hydroxycarbonsäuren eingesetzt werden:

Polyglycolide (PGA) und Copolymere von Glycoliden wie Glycolid/Lactid Copolymere (PGA/PLA = PLGA) oder Glycolid/Trimethylencarbonat Copolymere (PGA/TMC); L-Polylactide (PLA) und Stereocopolymere von Polylactiden wie Poly-L-Lactid (PLLA), Poly-DL-Lactid Copolymere und L-Lactid/DL-Lactid Copolymere; Copolymere von PLA wie Lactid/Tetramethylglycolid Copolymere, Lactid/6-Valerolacton Copolymer und Lactid/s-Caprolacton Copolymer; Poly-β-hydroxybutyrat (PHBA), PHBA/ε-Hydroxyvalerat Copolymere (PHBA/HVA), Poly-β-hydroxypropionat (PPHA), Poly-p-dioxanon (PDS), Poly-valerolacton, hydrophobisierte Polysaccharide, -Hyaluronsäure, -Dextrane oder hydrophobisiertes Amylopektin und Poly-ε-caprolacton.

23. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß als bioabbaubare synthetische Po-

lymere Blockpolymere von Polyestern von Hydroxycarbonsäuren und linear- oder Star-Polyethylenglykol (PEG) eingesetzt werden:

AB-Blockcopolymere aus PLA oder PLGA und PEG, ABA-Triblock-Copolymere aus PLA-PEG-PLA bzw. -PLGA, S(3)-PEG-PLA bzw. -PLGA Blockcopolymere und S(4)-PEG-PLA bzw. -PLGA Blockcopolymere.

24. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß als bioabbaubare synthetische Polymere Glycolid/Lactid Copolymere wie Resomer® RG-505, Resomer® RG-756 oder Resomer® RG-858 eingesetzt werden.

25. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß als natürliche Substanzen Fette (Lipide und Lipide), natürliche und künstliche Mono-, Di- und Triglyceride, natürliche und künstliche Wachse, Kohlenwasserstoffe, Fettalkohole und ihre Ester und Ether, Lipidpeptide, Proteine und Zuckerderivate oder deren Gemische verwendet werden.

26. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß als natürliche Substanzen verwendet werden:

Glycerintrilaurat, -myristat, -palmitat, -stearat, -behenat, Glycerintrioleat, Glycerolmonopalmitostearat, Cetylpalmitat, Kokosfett, Stearylalkohol-, Glycol-, Butandiol- und Glycerolester folgender Fettsäuren:

Ameisen-, Essig-, Propion-, Butter-, Valerian-, Capron-, Önanth-, Capryl-, Pelargon-, Caprin-, Undecan-, Laurin-, Tridecan-, Myristin-, Pentadecan-, Palmitin-, Margarin-, Stearin-, Nonadecan-, Arachin-, Behen-, Lignocerin-, Cerotin-, Melissin-, Isobutter-, Isovalerian-, Tuberculostearin-, Acryl-, Croton-, Palmitolein-, Öl-, Eruca-, Sorbin-, Linol-, Linolen-, Elaeostearin-, Arachidon-, Clupanodon- und/oder Docosahexaensäure Hartparaffin, Oleylalkohol, Stearylalkohol, Cetylalkohol, gebleichtes Wachs, Gelatine, Humanserumalbumin, Bovinserumalbumin, Natriumalginat, Chitosan, Cellulose, Methylcellulose, Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Pektin, Xanthan und Stärke oder deren Gemische.

27. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß als oberflächenaktive Substanzen eingesetzt werden:

Poloxamere® Gruppe, Polyethylenglycol Alkylether, Sorbitanfettsäureester (Span®), ethoxylierte Sorbitanfettsäureester (Polysorbate, Tween®), Saccharoseester (Sisterna®, the Netherlands, Ryoto sugar ester, Tokyo), Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, Fettalkoholpolyglycosid, CHAPS, CHAPSO, Decyl-β-D-Glycopyranosid, Decyl-β-D-Maltopyranosid, Dodecyl-β-D-Maltopyranosid, Natrium-oleat, Poloxamine® Gruppe, Polyethylenglykol, Polyvinylalkohol, polyoxyethylierte Fettsäureether (Brij®), Triton X-100, Lecithine oder Lecithinderivate, Cholesterin und Cholesterinderivate, Cholate, Phospholipide oder deren Gemische.

28. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß als oberflächenaktive Substanzen eingesetzt werden: Phospholipide, Polyvinylalkohol, Brij®, Poloxamere®, Poloxamine®, Tween® und Saccharoseester oder deren Gemische.

29. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß die Entfernung des Lösungsmittels bzw. Lösungsmittelgemisches, sowie ggf. die Entfernung von unverkaspeltem Wirkstoff und/oder des/der Tenside in einer cross-flow-Filtration oder mit einem Dünnschichtverdampfer erfolgt.

30. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß ein Scaling-up vom Labor-

auf einen Produktionsmaßstab durch die Parallelschaltung von mehreren Mikromischern und/oder durch den Einsatz von Mischer-Arrays (numbering-up) durchgeführt wird.

31. Morphologisch einheitliche Mikropartikel erhältlich nach dem Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 30.

Hierzu 5 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

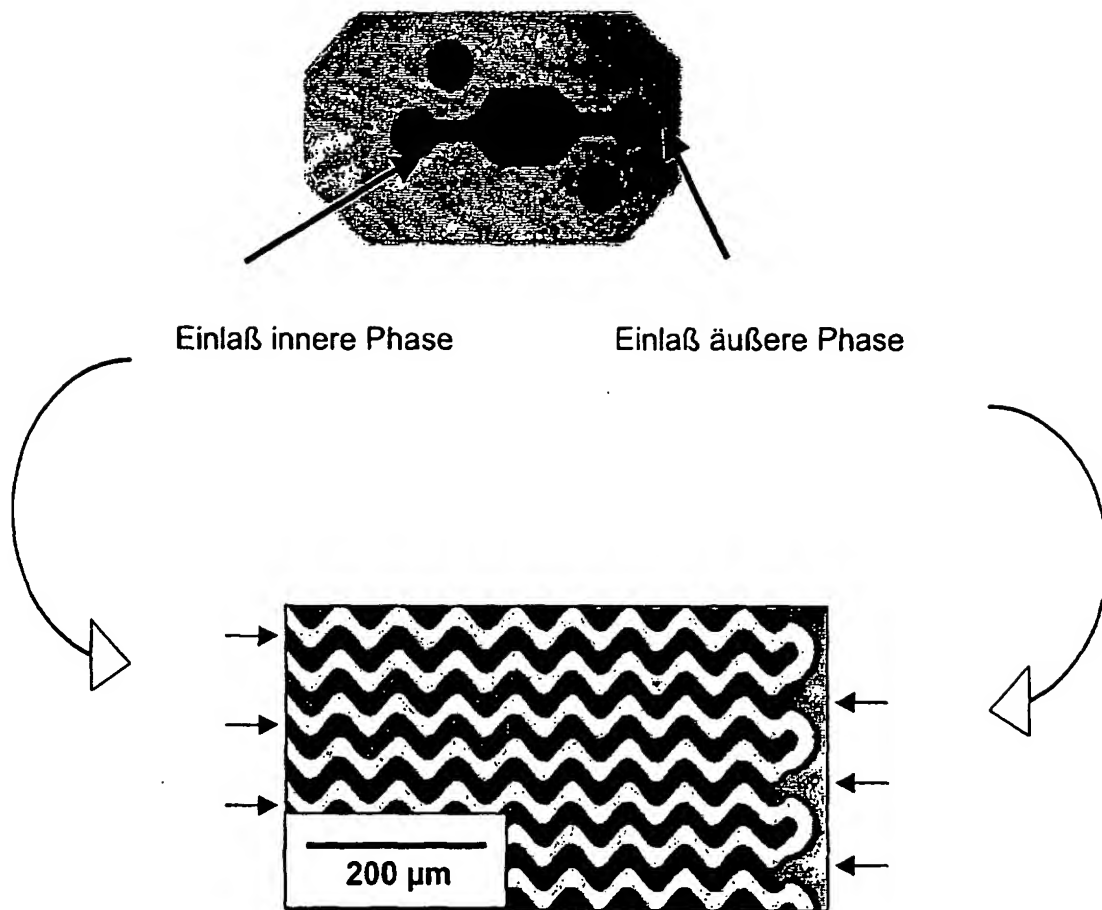


Abb. 1: Mikromischer, Institut für Mikrotechnik Mainz GmbH, Mainz, Deutschland, Mischkammer (oben) mit Einlaß für die äußere und innere Phase, vergrößerter Ausschnitt aus der Mischkammer (unten).

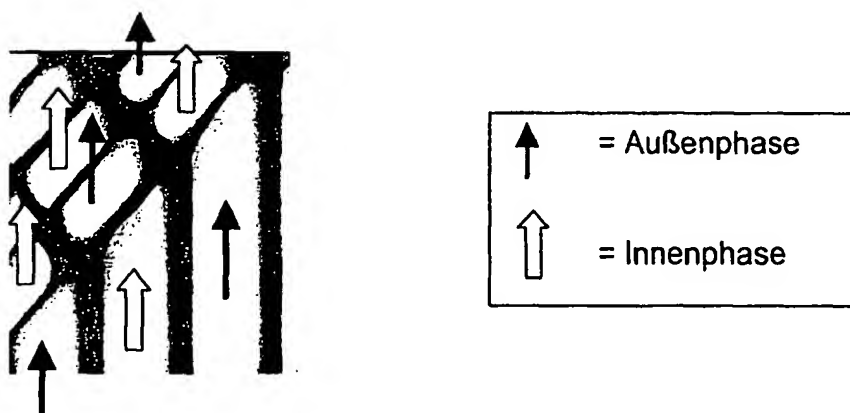


Abb. 2: Mikromischer, Siemens, Deutschland

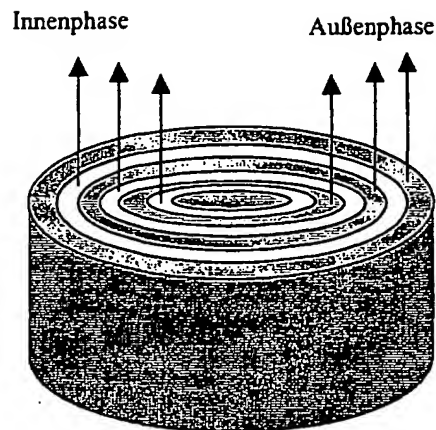


Abb. 3: Mikrotube Mischer, Mesa Research Institute, Niederlande mit coaxialer Zuführung der Innen- und Außenphase

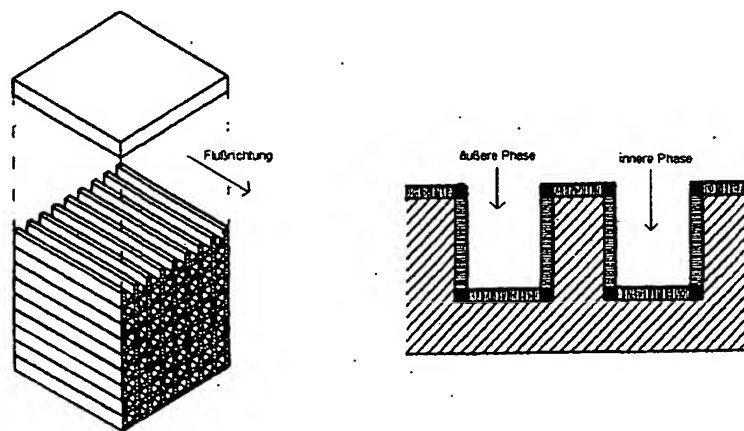


Abb. 4 : Mikromischer, Forschungszentrum Karlsruhe, Deutschland



Abb. 5: Beispiele für verschiedene Kanalformen in Mikromischern
(schwarz: Phase 1, hellgrau: Phase 2)

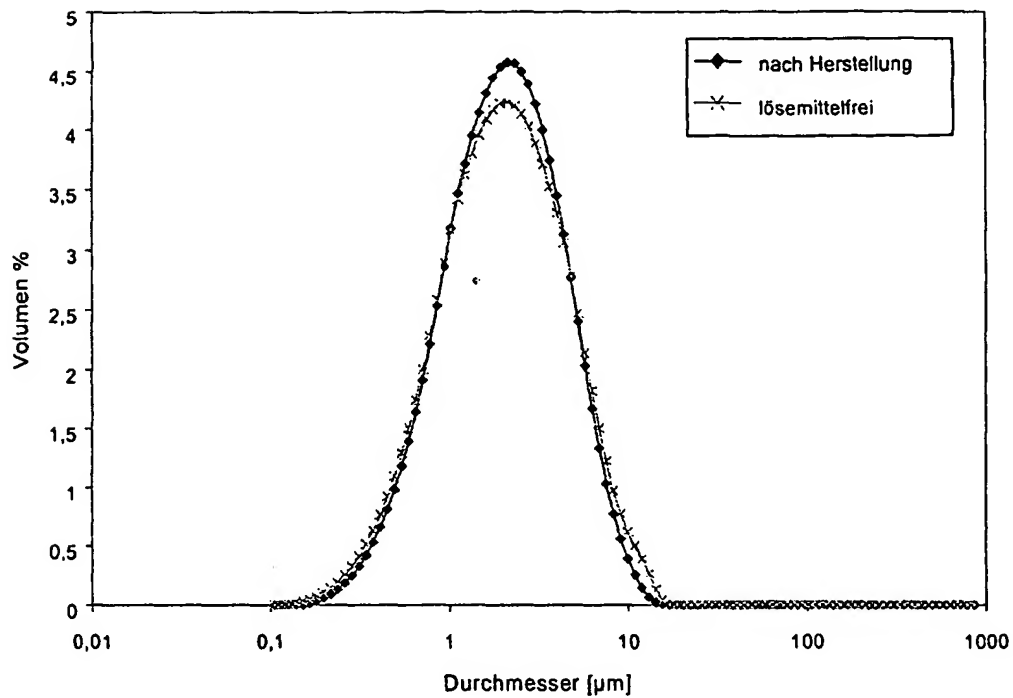


Abb. 6 : Partikelgrößenverteilung von PLGA Mikropartikeln (Beispiel 1) direkt nach der Herstellung und nach vollständiger Entfernung des Lösungsmittels

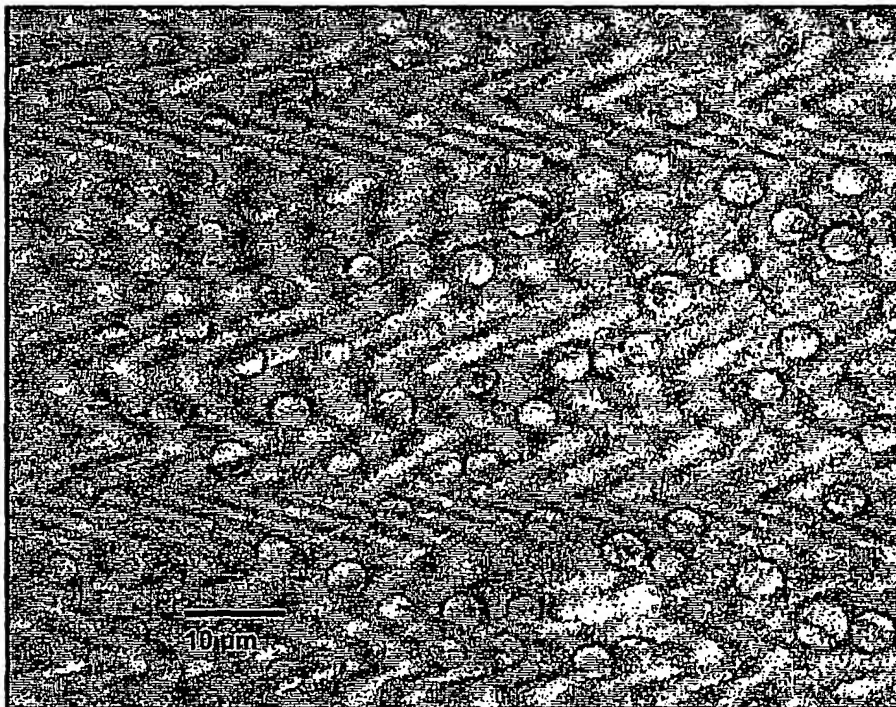


Abb. 7: Alginatepartikeln nach Beispiel 4

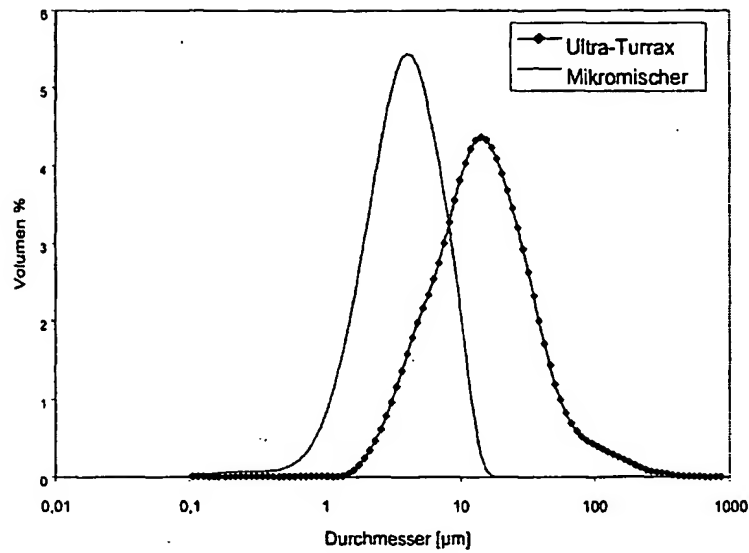


Abb 8: Vergleich der Partikelgrößenverteilungen von PLGA Partikeln nach Herstellung mittels Ultra-Turrax bzw. Mikromischer gemäß Beispiel 5

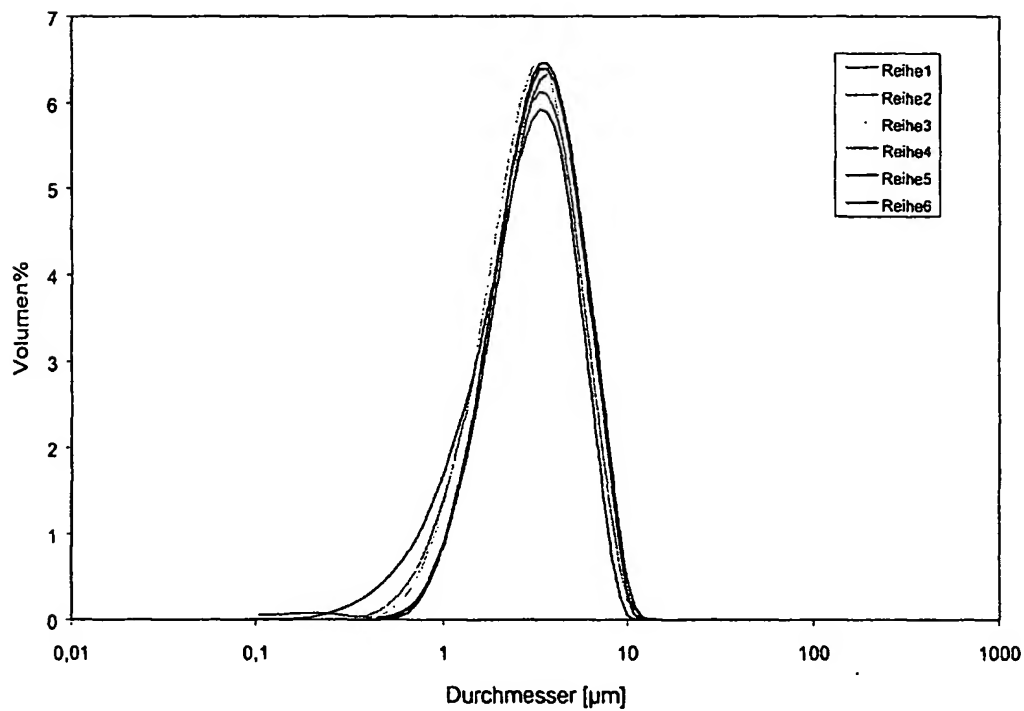


Abb. 9: Partikelgrößenverteilung von PLGA-Partikeln aus Beispiel 5, wiederholte Herstellung

Tab. 1: Partikelgrößenverteilung von PLGA-Partikeln aus Beispiel 5, wiederholte Herstellung

| Volumen | Reihe1 | Reihe2 | Reihe3 | Reihe4 | Reihe5 | Reihe6 |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| % | Partikel- | Partikel- | Partikel- | Partikel- | Partikel- | Partikel- |
| | Durchmesser | Durchmesser | Durchmesser | Durchmesser | Durchmesser | Durchmesser |
| | µm < | µm < | µm < | µm < | µm < | µm < |
| 1 | 0,856 | 0,571 | 0,707 | 0,634 | 0,393 | 0,890 |
| 10 | 1,525 | 1,492 | 1,324 | 1,279 | 1,031 | 1,543 |
| 25 | 2,203 | 2,211 | 1,961 | 1,958 | 1,74 | 2,211 |
| 50 | 3,278 | 3,328 | 2,952 | 3,028 | 2,835 | 3,275 |
| 75 | 4,742 | 4,826 | 4,236 | 4,428 | 4,188 | 4,716 |
| 90 | 6,379 | 6,456 | 5,612 | 5,941 | 5,596 | 6,297 |
| 99 | 9,235 | 9,164 | 7,965 | 8,595 | 7,944 | 8,892 |
| Standard- abweichung s [µm] | 1,91 | 1,94 | 1,67 | 1,82 | 1,76 | 1,85 |